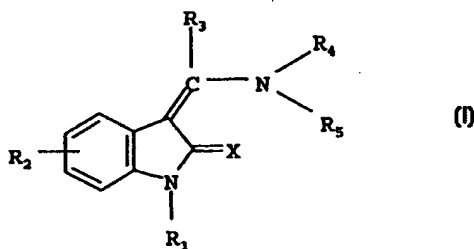



PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 209/34, A61K 31/40, C07D 401/12, 403/12, 413/12		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/52869 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 21. Oktober 1999 (21.10.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/02436 (22) Internationales Anmeldedatum: 10. April 1999 (10.04.99) (30) Prioritätsdaten: 198 16 624.9 15. April 1998 (15.04.98) DE (71) Anmelder: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim (DE). (72) Erfinder: HECKEL, Armin; Geschwister-Scholl-Strasse 71, D-88400 Biberach (DE). WALTER, Rainer; Probststrasse 3, D-88400 Biberach (DE). GRELL, Wolfgang; Geschwister-Scholl-Strasse 18, D-88400 Biberach (DE). VAN MEEL, Jacobus, C., A.; Schubertweg 4, D-88441 Mittelbiberach (DE). REDEMANN, Robert; Köhlesrain 48, D-88400 Biberach (DE). (74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim GmbH, Patentabteilung, D-55216 Ingelheim (DE).			(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>

(54) Title: SUBSTITUTED INDOLINONES HAVING AN INHIBITING EFFECT ON KINASES AND CYCLINE/CDK COMPLEXES

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE INDOLINONE MIT INHIBIERENDER WIRKUNG AUF KINASEN UND CYCLIN/CDK-KOMPLEXE



(57) Abstract

The invention relates to substituted indolinones of general formula (I), wherein R₁ to R₅ and X have the meanings given in claim 1, to their isomers and to their salts, especially their physiologically compatible salts. The inventive compounds have valuable pharmacological properties, especially an inhibitory effect on various kinases and cycline/CDK complexes, and on the proliferation of various tumour cells. The invention also relates to medicaments containing these compounds, to their use and to methods for producing them.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Indolinone der allgemeinen Formel (I), in der R₁ bis R₅ und X wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Isomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen und Cyclin/CDK-Komplexe sowie auf die Proliferation verschiedener Tumorzellen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

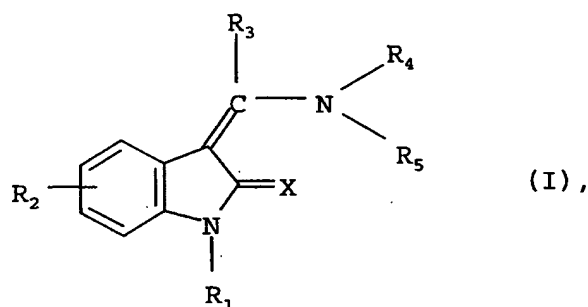
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauritanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

**SUBSTITUIERTE INDOLINONE MIT INHIBIERENDER WIRKUNG AUF KINASEN UND
CYCLIN/CDK-KOMPLEXE**

Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Indolinone der allgemeinen Formel



deren Isomere, deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

Die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_1 ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen, vor allem auf Komplexe von CDK's (CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9) mit ihren spezifischen Cyclinen (A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I und K) und auf virales Cyclin (siehe L. Mengtao in J. Virology 71(3), 1984-1991 (1997)), und die übrigen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in der R_1 kein Wasserstoffatom und keinen Prodrugrest darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der vorstehend erwähnten Verbindungen dar.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wobei die Verbindungen, in denen R_1 ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest dar-

stellt, wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl- oder C₂₋₄-Alkanoylgruppe,

R₂ eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl- oder Aminocarbonylgruppe, in der der Aminoteil durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R₃ eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Cyano-, Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₂₋₄-Alkanoyl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₂₋₄-Alkanoyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- oder N-(C₂₋₄-Alkanoyl)-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkylgruppen substituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

R₅ ein Wasserstoffatom,

eine gegebenenfalls durch eine Phenyl-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte C₁₋₅-Alkylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte C₃₋₇-Cycloalkylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Indanylgruppe,

eine 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom oder zwei Stickstoffatome enthält oder eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die 1 bis 3 Stickstoffatome enthält, wobei über zwei benachbarte Kohlenstoffatome oder über ein Kohlenstoffatom und eine benachbarte Iminogruppe der vorstehend erwähnten 5- und 6-gliedrigen Heteroarylgruppen zusätzlich eine 1,3-Butadienylbrücke angefügt sein kann und das Kohlenstoffgerüst der vorstehend erwähnten mono- und bicyclischen Ringe durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₅-Alkyl- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine über ein Kohlenstoffatom verknüpfte Pyrrolidinyl- oder Piperidinylgruppe, die jeweils am Stickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₅-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyanogruppen disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine Phenyl-, Pyridyl-, Pyrimidyl- oder Thienylgruppe, die jeweils

durch eine Trifluormethoxygruppe, durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

durch eine C₁₋₃-Alkoxygruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Phenyl-

aminocarbonyl-, Piperidinocarbonyl- oder 2-[Di-(C₁₋₃-Alkylamino)]-ethylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann, substituiert sind,

eine durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Phenyl- oder Thienylgruppe, in der der Alkylteil durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Amino-, C₁₋₅-Alkylamino-, Di-(C₁₋₅-Alkyl)-amino-, C₂₋₄-Alkanoylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino-, Pyrrolidino-, Dehydropyrrolidino-, Piperidino-, Dehydropiperidino-, 3-Hydroxypiperidino-, 4-Hydroxypiperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, Piperazino-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, 4-Phenyl-piperazino-, 4-(C₂₋₄-Alkanoyl)-piperazino-, 4-Benzoyl-piperazino- oder Imidazolylgruppe substituiert ist,

wobei die vorstehend erwähnten gesättigten Cycloalkyleniminoringe, C₁₋₅-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₅-Alkyl)-aminogruppen zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₅-Alkylgruppen, durch eine C₃₋₇-Cycloalkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe, durch eine im Phenylkern gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₃-Alkyl- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituierte Phenyl-C₁₋₃-alkyl- oder Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, substituiert sein können

oder eine zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe in den vorstehend erwähnten Cycloalkyleniminoringe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, und die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenylgruppen zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein können, oder

an einen der vorstehend erwähnten unsubstituierten Cycloalkyleniminoringe über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein ge-

gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkoxygruppen substituierter Phenylring ankondensiert sein kann.

Die bei der Definition der vorstehend erwähnten Resten erwähnten Carboxygruppen können außerdem durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ersetzt sein sowie

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Resten erwähnten Amino- und Iminogruppen können außerdem durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein.

Desweiteren schließen die bei der Definition der vorstehend erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R_1 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- oder C_{2-4} -Alkanoylgruppe,

R_2 eine Carboxy-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- oder Aminocarbonylgruppe, in der der Aminoteil durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R_3 eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, Cyano-, Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-, C_{2-4} -Alkanoyl-amino-, N-(C_{1-3} -Alkyl)- C_{2-4} -alkanoylamino-, N-(C_{1-3} -Alkyl)- C_{2-4} -alkanoylamino-, C_{1-3} -Alkylsulfonylamino-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylamino- C_{1-3} -alkyl-, Di-(C_{1-3} -Alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, N-(C_{2-4} -Alkanoyl)-amino- C_{1-3} -alkyl- oder

N-(C₂₋₄-Alkanoyl)-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkylgruppen substituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

R₅ ein Wasserstoffatom,

eine gegebenenfalls durch eine Phenyl-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte C₁₋₅-Alkylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte C₃₋₇-Cycloalkylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Indanylgruppe,

eine 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom oder zwei Stickstoffatome enthält oder eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die 1 bis 3 Stickstoffatome enthält, wobei über zwei benachbarte Kohlenstoffatome oder über ein Kohlenstoffatom und eine benachbarte Iminogruppe der vorstehend erwähnten 5- und 6-gliedrigen Heteroarylgruppen zusätzlich eine 1,3-Butadienylbrücke angefügt sein kann und das Kohlenstoffgerüst der vorstehend erwähnten mono- und bicyclischen Ringe durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₅-Alkyl- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine über ein Kohlenstoffatom verknüpfte Pyrrolidiny- oder Piperidinygruppe, die jeweils am Stickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₅-Alkyl- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine Phenyl-, Pyridyl-, Pyrimidyl- oder Thienylgruppe, die jeweils durch eine C₃₋₇-Cycloalkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₂₋₄-Alkanoyl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylaminogruppe, durch eine C₁₋₃-Alkylaminocarbonylgruppe, in der der Alkylteil zusätzlich durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist, oder durch eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylaminogruppe, in der der Alkylteil zusätzlich durch eine Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, substituiert sind,

eine durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Phenyl- oder Thienylgruppe, in der der Alkylteil durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Amino-, C₁₋₅-Alkylamino-, Di-(C₁₋₅-Alkyl)-amino-, C₂₋₄-Alkanoylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Piperazino-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, 4-(C₂₋₄-Alkanoyl)-piperazino-, 4-Benzoyl-piperazino- oder Imidazolylgruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Cycloalkyleniminoringe, C₁₋₅-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₅-Alkyl)-aminogruppen zusätzlich durch eine C₁₋₅-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe, durch eine im Phenylkern gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₃-Alkyl- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituierte Phenyl-C₁₋₃-alkyl- oder Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, substituiert sein können oder

eine zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe in den vorstehend erwähnten Cycloalkyleniminoringe durch eine Carboxyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, und die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenylgruppe zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine Methylgruppe substituiert sein können, bedeuten,

insbesondere diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R₁ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkoxy-carbonylgruppe,

R₂ eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl- oder Aminocarbonylgruppe, in der der Aminoteil durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R₃ eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Cyano- oder Aminomethylgruppe substituierte Phenylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe und

R₅ ein Wasserstoffatom,

eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte C₁₋₅-Alkylgruppe oder eine Benzylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte C₃₋₇-Cycloalkylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Indanyl-, Pyridyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl- oder Imidazolylgruppe,

an die jeweils zusätzlich über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxycarbonyl-, Nitro- oder Aminosulfonylgruppe substituierte Methylphenylgruppe oder eine Dimethoxyphenylgruppe,

eine über ein Kohlenstoffatom verknüpfte Pyrrolidiny- oder Piperidinygruppe, die jeweils am Stickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sind,

eine Phenylgruppe, die

durch eine Trifluormethoxygruppe, durch ein ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

durch eine C₁₋₃-Alkoxygruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe substituiert sein kann,

durch eine Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkylgruppe, die im Phenylkern durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine C₁₋₅-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Trifluormethylgruppe und zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ab Position 2 ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

durch eine C₁₋₅-Alkyl-, Phenyl-, Imidazolyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkoxy-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, Piperazinocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinocarbonyl-, Nitro-, Amino-,

C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, C₂₋₄-Alkanoylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino-, Benzoylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-benzoylaminogruppe,

durch eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylaminogruppe, die im Alkylteil zusätzlich durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert ist,

durch eine C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-carbonylgruppe, in denen ein Alkylteil zusätzlich durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist, oder

durch eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylsulfonylaminogruppe, in denen der Alkylteil zusätzlich durch eine Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Amino-carbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Piperidinocarbonyl- oder 2-[Di-(C₁₋₃-Alkylamino)]-ethylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann, substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Phenylgruppe, in der der Alkylteil durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Amino-, C₁₋₅-Alkylamino-, Di-(C₁₋₅-Alkyl)-amino-, C₂₋₄-Alkanoylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino-, Pyrrolidino-, Dehydropyrrolidino-, Piperidino-, Dehydropiperidino-, 3-Hydroxypiperidino-, 4-Hydroxypiperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, Piperazino-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, 4-Phenyl-piperazino-, 4-(C₂₋₄-Alkanoyl)-piperazino-, 4-Benzoyl-piperazino- oder Imidazolylgruppe substituiert ist,

wobei die vorstehend erwähnten gesättigten Cycloalkyleniminoringe, C₁₋₅-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₅-Alkyl)-aminogruppen zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₅-Alkylgruppen, durch eine C₃₋₇-Cycloalkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alk-

oxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder Di- (C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonylgruppe, durch eine im Phenylkern gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C_{1-3} -Alkyl- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituierte Phenyl- C_{1-3} -alkyl- oder Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, substituiert sein können

oder eine zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe in den vorstehend erwähnten Cycloalkyleniminoringe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, und die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenylgruppen zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di- (C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein können, oder

an einen der vorstehend erwähnten unsubstituierten Cycloalkyleniminoringe über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkoxygruppen substituierter Phenylring ankondensiert sein kann,

bedeuten, deren Isomere und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R_1 ein Wasserstoffatom,

R_2 eine Carboxy-, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppe, in der der Aminoteil durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R_3 eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Phenylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe und

R₅ ein Wasserstoffatom,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, eine Benylgruppe oder eine durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe substituierte Methyl- oder Ethylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte C₃₋₇-Cycloalkylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Indanyl-, Pyridyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl- oder Imidazolylgruppe, an die jeweils zusätzlich über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxycarbonyl-, Nitro- oder Aminosulfonylgruppe substituierte Methylphenylgruppe oder eine Dimethoxyphenylgruppe,

eine 3-Pyrrolidinyl- oder 4-Piperidinylgruppe, die jeweils am Stickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sind,

eine Phenylgruppe, die

durch eine Trifluormethoxy-, Benzyloxy-, Cyano- oder Nitrogruppe, durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

durch eine C₁₋₃-Alkoxygruppe, wobei die Ethoxy- und n-Propoxygruppe jeweils endständig durch eine Dimethylamino-, Diethylamino-, N-Ethyl-methylamino-, N-Benzyl-methylamino- oder Piperidinogruppe substituiert sein kann,

durch eine Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkylgruppe, die im Phenylkern durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatomb,

durch eine Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethylgruppe und zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine C₁₋₅-Alkyl- oder 2,2,2-Trifluorethylgruppe substituiert sein kann,

durch eine C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl-, Imidazolyl-, Cyclohexyl-, Methoxymethyl-, Carboxymethyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-methyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, Piperazinocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinocarbonyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, C₂₋₄-Alkanoylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino-, Benzoylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-benzoylamino-Gruppe,

durch eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino-Gruppe, die im Alkylteil zusätzlich durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe substituiert ist,

durch eine C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe, in denen ein Alkylteil zusätzlich durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist, oder

durch eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylsulfonylamino-Gruppe, in denen der Alkylteil zusätzlich durch eine Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Piperidinocarbonyl- oder 2-[Di-(C₁₋₃-Alkylamino)]-ethylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann, substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Phenylgruppe, in der die Alkylgruppe durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Amino-, C₁₋₅-Alkylamino-, Di-(C₁₋₅-Alkyl)-amino-, C₂₋₄-Alkanoylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino-, Pyrrolidino-, Dehydro-

pyrrolidino-, Piperidino-, Dehydropiperidino-, 4-Hydroxypiperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, Piperazino-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, 4-Phenyl-piperazino-, 4-(C₂₋₄-Alkanoyl)-piperazino-, 4-Benzoyl-piperazino- oder Imidazolygruppe substituiert ist,

wobei die vorstehend erwähnten gesättigten Cycloalkyleniminoringe zusätzlich durch eine Phenylgruppe oder durch eine oder zwei Methylgruppen,

die vorstehend erwähnten C₁₋₅-Alkylamino- und Di-(C₁₋₅-Alkyl)-aminogruppen zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen, durch eine Cyclohexyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe, durch eine im Phenylkern gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine Methyl- oder Cyanogruppe substituierte Phenyl-C₁₋₃-alkyl- oder Phenylgruppe substituiert sein kann,

oder eine zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe in den vorstehend erwähnten Cycloalkyleniminoringen durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, und die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenylgruppen zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein können, oder

an einen der vorstehend erwähnten unsubstituierten Cycloalkyleniminoringe über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkoxygruppen substituierter Phenylring ankondensiert sein kann,

bedeuten, deren Isomere und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R₁ ein Wasserstoffatom,

R₂ eine Carboxy- oder Aminocarbonylgruppe, in der der Aminoteil durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R₃ eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Phenylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom und

R₅ ein Wasserstoffatom,

eine 3-Pyrrolidiny- oder 4-Piperidinygruppe, die jeweils am Stickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sind,

eine Phenylgruppe, die

durch eine C₁₋₃-Alkoxygruppe, wobei die Ethoxy- und n-Propoxygruppe jeweils endständig durch eine Dimethylamino-, Diethylamino-, N-Ethyl-methylamino-, N-Benzyl-methylamino- oder Piperidinogruppe substituiert sein kann,

durch eine Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkylgruppe, die im Phenylkern durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethylgruppe und zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine C₁₋₅-Alkyl- oder 2,2,2-Trifluorethylgruppe substituiert sein kann, substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Phenylgruppe, in der die Alkylgruppe durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Amino-, C₁₋₅-Alkylamino-, Di-(C₁₋₅-Alkyl)-amino-, C₂₋₄-Alkanoylamino-,

N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino-, Pyrrolidino-, Dehydro-pyrrolidino-, Piperidino-, Dehydropiperidino-, 4-Hydroxypiperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, Piperazino-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, 4-Phenyl-piperazino-, 4-(C₂₋₄-Alkanoyl)-piperazino-, 4-Benzoyl-piperazino- oder Imidazolygruppe substituiert ist,

wobei die vorstehend erwähnten gesättigten Cycloalkyleniminoringe zusätzlich durch eine Phenylgruppe oder durch eine oder zwei Methylgruppen,

die vorstehend erwähnten C₁₋₅-Alkylamino- und Di-(C₁₋₅-Alkyl)-aminogruppen zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen, durch eine Cyclohexyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe, durch eine im Phenylkern gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine Methyl- oder Cyanogruppe substituierte Phenyl-C₁₋₃-alkyl- oder Phenylgruppe substituiert sein kann,

oder eine zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe in den vorstehend erwähnten Cycloalkyleniminoringe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, und die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenylgruppen zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein können, oder

an einen der vorstehend erwähnten unsubstituierten Cycloalkyleniminoringe über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkoxygruppen substituierter Phenylring ankondensiert sein kann,

bedeuten, deren Isomere und deren Salze.

Besonders bevorzugt sind die vorstehend erwähnten Verbindungen, in denen der Rest R₂ in 5-Stellung steht, insbesondere die folgenden Verbindungen:

- (a) 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,
- (b) 3-Z-[1-Phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,
- (c) 3-Z-[1-(4-Brom-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,
- (d) 3-Z-[1-(4-Dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,
- (e) 3-Z-[1-(4-Pyrrolidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,
- (f) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,
- (g) 3-Z-[1-(4-Hexamethyleniminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,
- (h) 3-Z-[1-(4-(4-Benzyl-piperidino)-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,
- (i) 3-Z-[1-(4-(N-Butyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,
- (j) 3-Z-[1-(4-(N-(Phenyl-methyl)-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,
- (k) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-benzyl-amino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,

(l) 3-Z-[1-(4-Piperidino-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-dimethylcarbamoyl-2-indolinon,

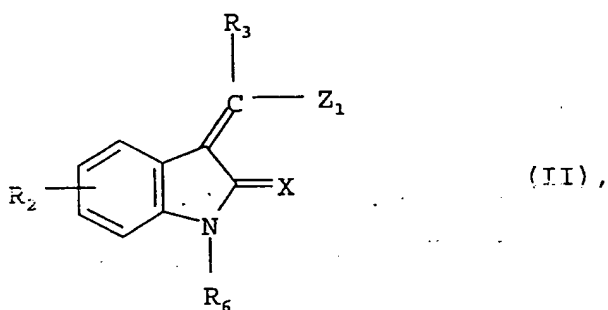
(m) 3-Z-[1-(4-Piperidino-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-diethylcarbamoyl-2-indolinon,

(n) 3-Z-[1-(4-(3-Diethylamino-propoxy)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

und deren Salze.

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen beispielsweise nach folgenden im Prinzip literaturbekannten Verfahren:

a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

X, R₂ und R₃ wie eingangs erwähnt definiert sind,
R₆ ein Wasserstoffatom, eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder eine Bindung an eine Festphase und

Z₁ ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aralkoxygruppe, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, eine Methoxy-, Ethoxy- oder Benzyloxygruppe, bedeuten,

mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R_4 und R_5 wie eingangs erwähnt definiert sind, und erforderlichenfalls anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase.

Als Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe kommt beispielsweise eine Acetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butyloxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe und

als Festphase ein Rink- oder Sieber-Harz Betracht.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Toluol, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Methylenchlorid oder deren Gemischen gegebenenfalls in Gegenwart einer inerten Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder Natriumhydrogencarbonat bei Temperaturen zwischen 20 und 175°C durchgeführt, wobei eine verwendete Schutzgruppe infolge Umamidierung gleichzeitig abgespalten werden kann.

Bedeutet Z_1 in einer Verbindung der allgemeinen Formel II ein Halogenatom, dann wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart einer inerten Base bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C, durchgeführt.

Bedeutet Z_1 in einer Verbindung der allgemeinen Formel II eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aralkoxygruppe, dann wird die Umsetzung vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 200°C, durchgeführt.

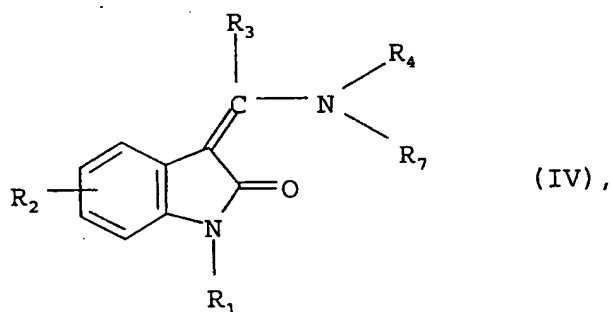
Die gegebenenfalls erforderliche anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe wird zweckmäßigerweise entweder hydrolytisch in einem wäßrigen oder alkoholischen Lösungsmittel, z.B. in Methanol/Wasser, Ethanol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser, Dioxan/Wasser, Dimethylformamid/Wasser, Methanol oder Ethanol in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C,

oder vorteilhafterweise durch Umamidierung mit einer primären oder sekundären organischen Base wie Ammoniak, Methylamin, Butylamin, Dimethylamin oder Piperidin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Dimethylformamid und deren Gemischen oder in einem Überschuß des eingesetzten Amins bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C, durchgeführt.

Die Abspaltung von einer verwendeten Festphase erfolgt vorzugsweise mittels Trifluoressigsäure und Wasser in Gegenwart von einem Dialkylsulfid wie Dimethylsulfid bei Temperaturen zwischen 0 und 35°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

b. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Aminomethylgruppe enthält und X ein Sauerstoffatom darstellt:

Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R₁ bis R₄ wie eingangs erwähnt definiert sind und R₅ mit der Maßgabe die für R₅ eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist, daß R₅ eine Cyanogruppe enthält.

Die Reduktion wird vorzugsweise mittels katalytischer Hydrierung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Platin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxy-carbonylgruppe enthält, so kann diese mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, so kann diese mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylamino- oder Dialkylaminoverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, so kann diese mittels Acylierung in eine entsprechende Acylverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, so kann diese mittels Veresterung oder Amidierung in eine entsprechende Ester- oder Aminocarbonylverbindung übergeführt werden.

Die anschließende Hydrolyse erfolgt vorzugsweise in einem wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer

Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die anschließende reduktive Alkylierung wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Methanol/Wasser, Methanol/Wasser/Ammoniak, Ethanol, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure in Gegenwart von katalytisch angeregtem Wasserstoff, z.B. von Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, oder in Gegenwart eines Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C, durchgeführt.

Die anschließende Alkylierung wird mit einem Alkylierungsmittel wie einem Alkylhalogenid oder Dialkylsulfat wie Methyljodid, Dimethylsulfat oder Propylbromid vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder Dimethylaminopyridin, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt.

Die anschließende Acylierung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Acetonitril, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt. Hierbei wird die Acylierung mit einer entsprechenden Säure vorzugsweise in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart

von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylamino-pyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, und die Acylierung mit einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung wie deren Anhydrid, Ester, Imidazolide oder Halogenide gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

Die anschließende Veresterung oder Amidierung wird zweckmäßigerweise durch Umsetzung eines reaktionsfähigen entsprechenden Carbonsäurederivates mit einem entsprechenden Alkohol oder Amin wie vorstehend beschrieben durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Carboxy-, Amino-, Alkyl-amino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzyl-gruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalyl-gruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure oder Eisessig bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Acetonitril/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert. Butyl- oder tert. Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure

wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Essigester oder Ether.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Ferner können erhaltene chirale Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalischen/chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen Gemisches diastereomerer Salze oder Derivate, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter

Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure, Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, N-Acetylglutaminsäure, Asparaginsäure, N-Acetyl-asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Men-thol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Menthyloxycarbonylrest in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Maleinsäure oder Methansulfonsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsprodukte verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln I bis VIII sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren oder werden in den Beispielen beschrieben.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_1 ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere inhibierende Wirkungen auf verschiedene

Kinasen und Cyclin/CDK-Komplexe, auf die Proliferation kultivierter humaner Tumor-Zellen sowie nach oraler Gabe auf das Wachstum von Tumoren in Nacktmäusen, die mit humanen Tumorzellen infiziert worden waren.

Beispielsweise wurden die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen auf ihre biologischen Eigenschaften wie folgt geprüft:

Test 1

Inhibierung von Cyclin/CDK-Enzym,-Aktivität in vitro

High FiveTM Insekten-Zellen (BTI-TN-5B1-4), die mit einem hohen Titer an rekombinantem Baculovirus infiziert waren, wurden für die Produktion von aktiven humanen Cyclin/CDK Holoenzymen benutzt. Durch die Verwendung eines Baculovirus-Vektors, der zwei Promoter enthielt (polyhedrin enhancer promoter, P10-enhancer promoter), wurden GST-tagged Cycline (z.B. Cyclin D1 oder Cyclin D3) mit der entsprechenden His₆-tagged CDK-Untereinheit (z.B. für CDK4 oder CDK6) in derselben Zelle exprimiert. Das aktive Holoenzym wurde durch Affinitäts-Chromatographie an Glutathion-Sepharose isoliert. Rekombinantes GST-tagged pRB (aa 379-928) wurde in E. coli produziert und durch Affinitäts-Chromatographie an Glutathion-Sepharose gereinigt.

Die Substrate, die für die Kinase-Assays verwendet wurden, hingen von den spezifischen Kinasen ab. Histone H1 (Sigma) wurde verwendet als Substrat für Cyclin E/CDK2, Cyclin A/CDK2, Cyclin B/CDK1 und für v-Cyclin/CDK6. GST-tagged pRB (aa 379-928) wurde verwendet als Substrat für Cyclin D1/CDK4, Cyclin D3/CDK4, Cyclin D1/CDK6 und für Cyclin D3/CDK6.

Lysate der mit rekombinanten Baculovirus-infizierten Insekten-Zellen oder auch rekombinante Kinasen (erhalten aus den Lysaten durch Reinigung) wurden zusammen mit radioaktiv markiertem ATP in Gegenwart eines geeigneten Substrates mit verschiedenen Konzentrationen des Inhibitors in einer 1%igen DMSO-Lösung (Dimethylsulfoxid) 45 Minuten lang bei 30°C inkubiert. Die Substrat

Proteine mit assoziierter Radioaktivität wurden mit 5%iger TCA (Trichloressigsäure) in hydrophoben PVDF multi-well Mikrotiter Platten (Millipore) oder mit 0.5%iger Phosphorsäure-Lösung auf Whatman P81 Filtern ausgefällt. Nach Zugabe von Scintillations-Flüssigkeit wurde die Radioaktivität in einem Wallace 1450 Microbeta Flüssig-Scintillations-Zähler gemessen. Pro Konzentration der Substanz wurden Doppel-Messungen durchgeführt; IC₅₀-Werte für die Enzym-Inhibition wurden berechnet.

Test 2

Inhibierung der Proliferation von kultivierten humanen Tumorzellen

Zellen der Leiomyosarcoma Tumorzell-Linie SK-UT-1B (erhalten von der American Type Culture Collection (ATCC)) wurden in Minimum Essential Medium mit nicht-essentiellen Aminosäuren (Gibco), ergänzt mit Natrium-Pyruvat (1 mMol), Glutamin (2 mMol) und 10% fötalem Rinderserum (Gibco) kultiviert und in der log-Wachstumsphase geerntet. Anschließend wurden die SK-UT-1B-Zellen in Cytostar® multi-well Platten (Amersham) mit einer Dichte von 4000 cells per well eingebracht und über Nacht in einem Inkubator inkubiert. Verschiedene Konzentrationen der Verbindungen (gelöst in DMSO; Endkonzentration: <1%) wurden zu den Zellen zugegeben. Nach 48 Stunden Inkubation wurde ¹⁴C-Thymidin (Amersham) zu jedem well zugesetzt, und es wurde weitere 24 Stunden inkubiert. Die Menge an ¹⁴C-Thymidin, die in Gegenwart des Inhibitors in die Tumorzellen eingebaut wurde und die die Zahl der Zellen in der S-Phase repräsentiert, wurde in einem Wallace 1450 Microbeta Flüssig Scintillations Zähler gemessen. IC₅₀-Werte für die Inhibierung der Proliferation (= Inhibierung von eingebautem ¹⁴C-Thymidin) wurden - unter Korrektur für die Hintergrundstrahlung - berechnet. Alle Messungen wurden zweifach ausgeführt.

Test 3In vivo Effekte an Tumor-tragenden Nacktmäusen

10^6 Zellen [SK-UT-1B, oder non-small cell Lungen-Tumor NCI-H460 (erhalten von ATCC)] in einem Volumen von 0.1 ml wurden in männliche und/oder weibliche Nacktmäuse (NMRI nu/nu; 25-35 g; N = 10-20) subkutan injiziert; alternativ wurden kleine Stückchen von SK-UT-1B- oder NCI-H460-Zellklumpen subkutan implantiert. Eine bis drei Wochen nach Injektion bzw. Implantation wurde ein Kinase-Inhibitor täglich für die Dauer von 2 bis 4 Wochen oral (per Schlundsonde) appliziert. Die Tumor-Größe wurde dreimal pro Woche mit einer digitalen Schieblehre gemessen. Der Effekt eines Kinase-Hemmers auf das Tumor-Wachstum wurde als Prozentinhibierung im Vergleich zu einer mit Placebo behandelten Kontroll-Gruppe bestimmt.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Ergebnisse des in vitro-Tests 2:

Verbindung (Beispiel Nr.)	Hemmung der SKUT- 1B-Proliferation IC ₅₀ [μM]
4 (2)	0.17
4 (14)	0.18
4 (62)	0.05
4 (53)	0.01
4 (54)	0.03
4 (60)	0.03
4 (120)	0.04
4 (122)	0.04
4 (94)	0.03
3 (3)	0.01
3 (7)	0.01
4 (129)	0.04

Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Isomere und deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung von Erkrankungen, die durch exzessive oder anomale Zellproliferation charakterisiert sind.

Zu solchen Erkrankungen gehören (ohne Anspruch auf Vollständigkeit): Virale Infektionen (z.B. HIV und Kaposi Sarkoma); Entzündung und Autoimmun-Erkrankungen (z.B. Colitis, Arthritis, Alzheimer Erkrankung, Glomerulonephritis und Wund-Heilung); bakterielle, fungale und/oder parasitäre Infektionen; Leukämien, Lymphoma und solide Tumore; Haut-Erkrankungen (z.B. Psoriasis); Knochen-Erkrankungen; kardiovaskuläre Erkrankungen (z.B. Restenose und Hypertrophie). Ferner sind sie nützlich als Schutz von proliferierenden Zellen (z.B. Haar-, Intestinal-, Blut- und Progenitor-Zellen) gegen DNA-Schädigung durch Strahlung, UV-Behandlung und/oder zytostatischer Behandlung.

Die neuen Verbindungen können zur Kurz- oder Langzeitbehandlung der vorstehend erwähnten Krankheiten auch gegebenenfalls in Kombination mit anderen "state-of-art" Verbindungen wie anderen Cytostatika verwendet werden.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 0,1 bis 30 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 10 mg/kg, und bei oraler Gabe 0,1 bis 100 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 30 mg/kg, jeweils 1 bis 4 x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Ge

mischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Zäpfchen oder als Lösungen für Injektionen oder Infusionen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel I1-Acetyl-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

10,5 g 2-Indolinon-5-carbonsäuremethylester (Hergestellt analog Ogawa et al. Chem.Pharm.Bull 36, 2253-2258 (1988)) werden in 30 ml Acetanhydrid 4 Stunden bei 140°C gerührt. Anschließend läßt man abkühlen, gießt auf Eiswasser und saugt den Niederschlag ab. Das Produkt wird nochmals mit Wasser gewaschen, dann in Methylenchlorid aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 11 g (86 % der Theorie),

R_f-Wert: 0,63 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 50:1)

Beispiel II1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

11 g 1-Acetyl-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester werden in 110 ml Acetanhydrid und 30 ml Orthobenzoessäuretriethylester 2 Stunden bei 100°C gerührt. Anschließend wird einrotiert, der Rückstand mit Ether gewaschen und abgesaugt.

Ausbeute: 11,5 g (67 % der Theorie),

R_f-Wert: 0,55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Petrolether/Essigester = 4:5:1)

Beispiel III

28,0 g Rink-Harz (MBHA-Harz, Firma Novobiochem) läßt man in 330 ml Dimethylformamid quellen. Anschließend gibt man 330 ml 30 % Piperidin in Dimethylformamid zu und schüttelt 7 Minuten, um die Fmoc-Schutzgruppe abzuspalten. Dann wird das Harz mehrmals mit Dimethylformamid gewaschen. Schließlich gibt man 7,3 g 2-Indolinon-5-carbonsäure, 5,6 g Hydroxybenzotriazol, 13,3 g O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uronium-tetrafluorborat und 5,7 ml N-Ethyl-diisopropylamin in 300 ml Dimethylformamid zu und schüttelt 1 Stunde. Nun wird die Lösung abgesaugt und das Harz fünfmal mit 300 ml Dimethylformamid und

dreimal mit 300 ml Methylenchlorid gewaschen. Zum Trocknen wird Stickstoff durch das Harz geblasen.

Ausbeute: 28 g beladenes Harz

Beispiel IV

5 g des gemäß Beispiel III hergestellten belegten Harzes werden mit 15 ml Acetanhydrid bei 80°C 1 Stunde gerührt. Dann gibt man 15 ml Orthobenzoesäuretriethylester zu und schüttelt weitere 3 Stunde bei 110°C. Danach wird das Harz abgesaugt und mit Dimethylformamid, Methanol und schließlich mit Methylenchlorid gewaschen.

Ausbeute: 7 g feuchtes Harz

Beispiel V

4-(Ethylamino-methyl)-nitrobenzol

6 g 4-Nitrobenzylbromid werden in 25 ml Ethanol gelöst, mit 25 ml 10%iger ethanolischer Ethylaminlösung versetzt und 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Dann wird die Lösung einrotiert, der Rückstand mit Methylenchlorid aufgenommen und mit verdünnter Natronlauge gewaschen. Schließlich wird die organische Phase eingeeengt.

Ausbeute: 2.3 g (46 % der Theorie),

R_f-Wert: 0,2 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Analog werden hergestellt:

4-[N-(4-Chlorphenyl-methyl)-amino-methyl]-nitrobenzol

4-(N-Cyclohexyl-amino-methyl)-nitrobenzol

4-(N-Isopropyl-amino-methyl)-nitrobenzol

4-(N-Butyl-amino-methyl)-nitrobenzol

- 4- (N-Methoxycarbonyl-methyl-amino-methyl) -nitrobenzol
- 4- (N- (Phenyl-methyl) -amino-methyl) -nitrobenzol
- 4- (Pyrrolidino-methyl) -nitrobenzol
- 4- (Morpholino-methyl) -nitrobenzol
- 4- (Piperidino-methyl) -nitrobenzol
- 4- (Hexamethylenimino) -nitrobenzol
- 4- (4-Hydroxy-piperidino-methyl) -nitrobenzol
- 4- (4-Methyl-piperidino-methyl) -nitrobenzol
- 4- (4-Ethyl-piperidino-methyl) -nitrobenzol
- 4- (4-Isopropyl-piperidino-methyl) -nitrobenzol
- 4- (4-Phenyl-piperidino-methyl) -nitrobenzol
- 4- (4-Benzyl-piperidino-methyl) -nitrobenzol
- 4- (4-Ethoxycarbonyl-piperidino-methyl) -nitrobenzol.
- 4- (Dimethylamino-methyl) -nitrobenzol
- 4- (Dipropylamino-methyl) -nitrobenzol
- 4- (4-tert. Butyloxycarbonyl-piperazino-methyl) -nitrobenzol
- 3- (Dimethylamino-methyl) -nitrobenzol
- 4- (2-Diethylamino-ethyl) -nitrobenzol

4-(2-Morpholinyl-ethyl)-nitrobenzol

4-(2-Pyrrolidinyl-ethyl)-nitrobenzol

4-(2-Piperidinyl-ethyl)-nitrobenzol

4-(N-Ethyl-N-benzyl-amino-methyl)-nitrobenzol

4-(N-Propyl-N-benzyl-amino-methyl)-nitrobenzol

4-[N-Methyl-N-(4-chlorphenylmethyl)-amino-methyl]-nitrobenzol

4-[N-Methyl-N-(4-bromphenylmethyl)-amino-methyl]-nitrobenzol

4-[N-Methyl-N-(3-chlorphenylmethyl)-amino-methyl]-nitrobenzol

4-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxyphenylmethyl)-amino-methyl]-nitrobenzol

4-[N-Methyl-N-(4-methoxyphenylmethyl)-amino-methyl]-nitrobenzol

4-[N-2,2,2-Trifluorethyl-N-(phenylmethyl)-amino-methyl]-nitrobenzol

4-[N-2,2,2-Trifluorethyl-N-(4-chlorphenylmethyl)-amino-methyl]-nitrobenzol

Beispiel VI

4-(N-Ethyl-N-tert.butoxycarbonyl-amino-methyl)-nitrobenzol

2,2 g 4-(Ethylamino-methyl)-nitrobenzol werden in 50 ml Essigester gelöst und mit 2,6 g Di-tert-butyl-dicarbonat 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung mit Wasser gewaschen und eingeengt.

Ausbeute: 3,4 g,

R_f-Wert: 0,9 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Analog werden hergestellt:

4- [N- (4-Chlorphenyl-methyl) -N-tert .butoxycarbonyl-amino-methyl) -nitrobenzol

4- (N-Cyclohexyl-N-tert .butoxycarbonyl-amino-methyl) -nitrobenzol

4- (N-Isopropyl-N-tert .butoxycarbonyl-amino-methyl) -nitrobenzol

4- (N-Butyl-N-tert .butoxycarbonyl-amino-methyl) -nitrobenzol

4- (N-Methoxycarbonyl-methyl-N-tert .butoxycarbonyl-amino-methyl) -nitrobenzol

4- (N- (Phenyl-methyl) -N-tert .butoxycarbonyl-amino-methyl) -nitrobenzol

Beispiel VII

4- (N-Ethyl-N-tert .butoxycarbonyl-amino-methyl) -anilin

6,4 g 4- (N-Ethyl-N-tert .butoxycarbonyl-amino-methyl) -nitrobenzol werden in 60 ml Methanol gelöst und mit 1,5 g Raney-Nickel bei Raumtemperatur und 3 bar hydriert. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und die Lösung eingengt.

Ausbeute: 4,78 g,

R_f-Wert: 0,7 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 50:1)

Analog werden hergestellt:

4- [N- (4-Chlorphenyl-methyl) -N-tert .butoxycarbonyl-amino-methyl] -anilin

4- (N-Cyclohexyl-N-tert .butoxycarbonyl-amino-methyl) -anilin

4-(N-Isopropyl-N-tert.butoxycarbonyl-amino-methyl)-anilin

4-(N-Butyl-N-tert.butoxycarbonyl-amino-methyl)-anilin

4-(N-Methoxycarbonyl-methyl-N-tert.butoxycarbonyl-amino-methyl)-anilin

4-(N-(Phenyl-methyl)-N-tert.butoxycarbonyl-amino-methyl)-anilin

4-(Pyrrolidino-methyl)-anilin

4-(Morpholino-methyl)-anilin

4-(Piperidino-methyl)-anilin

4-(Hexamethylenimino-methyl)-anilin

4-(4-Hydroxy-piperidino-methyl)-anilin

4-(4-Methyl-piperidino-methyl)-anilin

4-(4-Ethyl-piperidino-methyl)-anilin

4-(4-Isopropyl-piperidino-methyl)-anilin

4-(4-Phenyl-piperidino-methyl)-anilin

4-(4-Benzyl-piperidino-methyl)-anilin

4-(4-Ethoxycarbonyl-piperidino-methyl)-anilin

4-(2-Morpholinyl-ethyl)-anilin

4-(2-Pyrrolidinyl-ethyl)-anilin

4-(2-Piperidinyl-ethyl)-anilin

4 - (N-Ethyl-N-benzyl-amino-methyl) -anilin

4 - (N-Propyl-N-benzyl-amino-methyl) -anilin

4 - [N-Methyl-N- (4-chlorphenylmethyl) -amino-methyl] -anilin

4 - [N-Methyl-N- (4-bromphenylmethyl) -amino-methyl] -anilin

4 - [N-Methyl-N- (3-chlorphenylmethyl) -amino-methyl] -anilin

4 - [N-Methyl-N- (3,4-dimethoxyphenylmethyl) -amino-methyl] -anilin

4 - [N-Methyl-N- (4-methoxyphenylmethyl) -amino-methyl] -anilin

4 - [N-2,2,2-Trifluorethyl-N- (phenylmethyl) -amino-methyl] -anilin

4 - [N-2,2,2-Trifluorethyl-N- (4-chlorphenylmethyl) -amino-methyl] -
anilin

Herstellung der Endprodukte:

Beispiel 1

3-Z-[1-(1-Methyl-piperidin-4-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

11,5 g 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester werden in 115 ml Methylenchlorid gelöst und mit 10,8 g 4-Amino-N-methylpiperidin 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend gibt man 20 ml methanolischen Ammoniak zu und läßt über Nacht stehen. Die Lösung wird eingedampft und der Rückstand mit Ether gewaschen.

Ausbeute: 11,9 g (97 % der Theorie),

R_f-Wert: 0,20 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₃H₂₅N₃O₃

Massenspektrum: m/z = 391 (M⁺)

Analog werden hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(4-(Piperidino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

R_f-Wert: 0,4 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₉H₂₉N₃O₃

Massenspektrum: m/z = 467 (M⁺)

(2) 3-Z-[1-(4-(N-Phenylmethyl-N-methylamino-methyl)-phenyl-amino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

C₃₂H₂₉N₃O₃

Massenspektrum: m/z = 503 (M⁺)

(3) 3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

C₂₆H₂₅N₃O₃

Massenspektrum: m/z = 427 (M⁺)

(4) 3-Z-[1-(3-(Dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

$C_{26}H_{25}N_3O_3$

Massenspektrum: $m/z = 427$ (M^+)

(5) 3-Z-[1-(4-Chlor-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

(6) 3-Z-(1-Phenylamino-1-phenyl-methylen)-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

Beispiel 2

3-Z-[1-(1-Methyl-piperidin-4-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure

11,9 g 3-Z-[1-(1-Methyl-piperidin-4-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester werden in 300 ml Methanol und 150 ml 1N Natronlauge 4 Stunden am Rückfluß erhitzt. Anschließend neutralisiert man mit 150 ml 1N Salzsäure und engt zur Trockene ein. Der Rückstand wird mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 86% der Theorie,

R_f -Wert: 0,17 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

$C_{22}H_{23}N_3O_3$

Massenspektrum: $m/z = 377$ (M^+)

Analog werden hergestellt:

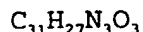
(1) 3-Z-[1-(4-(Piperidino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure

R_f -Wert: 0,15 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

$C_{28}H_{27}N_3O_3$

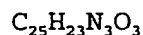
Massenspektrum: $m/z = 453$ (M^+)

(2) 3-Z-[1-(4-(N-Phenylmethyl-N-methylamino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure



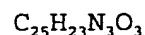
Massenspektrum: $m/z = 489$ (M^+)

(3) 3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure



Massenspektrum: $m/z = 413$ (M^+)

(4) 3-Z-[1-(3-(Dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure



Massenspektrum: $m/z = 413$ (M^+)

(5) 3-Z-[1-(4-Chlor-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure

(6) 3-Z-[1-Phenylamino-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure

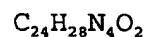
Beispiel 3

3-Z-[1-(1-Methyl-piperidin-4-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-5-dimethylcarbamoyl-2-indolinon

2 g 3-Z-[1-(1-Methyl-piperidin-4-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure werden mit 5 ml Thionylchlorid 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Anschließend wird einrotiert und der Rückstand mit Ether gewaschen. 0,5 g dieses Säurechlorides werden ohne weitere Reinigung in 5 ml Methylenchlorid aufgenommen und mit 0,5 ml Dimethylamin in 5 ml Methylenchlorid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt wird über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak (4:1:0.1) chromatographiert.

Ausbeute: 50 % der Theorie,

R_f -Wert: 0,14 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9:1)



Massenspektrum: $m/z = 404$ (M^+)

Analog werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(1-Methyl-piperidin-4-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-5-methylcarbamoyl-2-indolinon

Ausbeute: 49 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,19 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C₂₃H₂₆N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 390 (M⁺)

(2) 3-Z-[1-(1-Methyl-piperidin-4-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-5-carbamoyl-2-indolinon

Ausbeute: 58 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,15 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C₂₂H₂₄N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 376 (M⁺)

(3) 3-Z-[1-(4-Piperidino-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-dimethylcarbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Piperidino-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und Dimethylamin oder es werden 0,64 g 3-Z-[1-(4-Piperidino-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure, 0,34 g Dimethylaminhydrochlorid, 0,9 g O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat), 0,4 g 1-Hydroxy-1H-benzotriazol und 2,9 g Diisopropylethylamin werden in 20 ml Dimethylformamid 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird eingeeengt und der Rückstand in Wasser suspendiert. Der Niederschlag wird abgesaugt.

Ausbeute: 600 mg (88% der Theorie),

R_f-Wert: 0,2 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

C₃₀H₃₂N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 481 (M+H)⁺

(4) 3-Z-[1-(4-Piperidino-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-methylcarbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Piperidino-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und Methylamin analog Beispiel 3(3).

R_f-Wert: 0,2 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

C₂₉H₃₀N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 467 (M+H)⁺

(5) 3-Z-[1-(4-Piperidino-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-methylethylcarbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Piperidino-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und Methyl-ethylamin analog Beispiel 3(3).

R_f-Wert: 0,55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

C₃₁H₃₄N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 495 (M+H)⁺

(6) 3-Z-[1-(4-Piperidino-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-propylcarbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Piperidino-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und Propylamin analog

Beispiel 3(3).

R_f-Wert: 0,31 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

C₃₁H₃₄N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 495 (M+H)⁺

(7) 3-Z-[1-(4-Piperidino-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-diethylcarbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Piperidino-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure und Diethylamin analog Beispiel 3(3).

R_f-Wert: 0,55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

C₃₂H₃₆N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 509 (M+H)⁺

(8) 3-Z-[1-(4-(N-Phenylmethyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-methylcarbamoyl-2-indolinon

(9) 3-Z-[1-(4-(N-Phenylmethyl-N-methyl-aminomethyl)-phenyl-amino)-1-phenyl-methylen]-5-dimethylcarbamoyl-2-indolinon

(10) 3-Z-[1-(4-(N-Phenylmethyl-N-methyl-aminomethyl)-phenyl-amino)-1-phenyl-methylen]-5-diethylcarbamoyl-2-indolinon

(11) 3-Z-[1-(4-(N-Phenylmethyl-N-methyl-aminomethyl)-phenyl-amino)-1-phenyl-methylen]-5-propylcarbamoyl-2-indolinon

(12) 3-Z-[1-(4-(N-Phenylmethyl-N-methyl-aminomethyl)-phenyl-amino)-1-phenyl-methylen]-5-dipropylcarbamoyl-2-indolinon

(13) 3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-methylcarbamoyl-2-indolinon

(14) 3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-dimethylcarbamoyl-2-indolinon

(15) 3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-diethylcarbamoyl-2-indolinon

(16) 3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-propylcarbamoyl-2-indolinon

(17) 3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-dipropylcarbamoyl-2-indolinon

(18) 3-Z-[1-(3-(Dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-methylcarbamoyl-2-indolinon

(19) 3-Z-[1-(3-(Dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-dimethylcarbamoyl-2-indolinon

(20) 3-Z-[1-(3-(Dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-diethylcarbamoyl-2-indolinon

(21) 3-Z-[1-(3-(Dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-propylcarbamoyl-2-indolinon

(22) 3-Z-[1-(3-(Dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-dipropylcarbamoyl-2-indolinon

(23) 3-Z-[1-(4-Chlor-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-methylcarbamoyl-2-indolinon

(24) 3-Z-[1-(4-Chlor-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-dimethylcarbamoyl-2-indolinon

(25) 3-Z-[1-(4-Chlor-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-diethylcarbamoyl-2-indolinon

(26) 3-Z-[1-(4-Chlor-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-propylcarbamoyl-2-indolinon

(27) 3-Z-[1-(4-Chlor-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-dipropylcarbamoyl-2-indolinon

(28) 3-Z-(1-Phenylamino-1-phenyl-methylen)-5-methylcarbamoyl-2-indolinon

(29) 3-Z-(1-Phenylamino-1-phenyl-methylen)-5-dimethylcarbamoyl-2-indolinon

(30) 3-Z-(1-Phenylamino-1-phenyl-methylen)-5-diethylcarbamoyl-2-indolinon

(31) 3-Z-(1-Phenylamino-1-phenyl-methylen)-5-propylcarbamoyl-2-indolinon

(32) 3-Z-(1-Phenylamino-1-phenyl-methylen)-5-dipropylcarbamoyl-2-indolinon

Beispiel 43-Z-[1-(4-Amino-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

800 mg gemäß Beispiel IV hergestelltes Harz werden in 4 ml Methylenchlorid suspendiert und mit 0,8 g 1,4-Phenylendiamin 16 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Es wird abfiltriert und das Harz mehrmals mit Methylenchlorid, Methanol und Dimethylformamid gewaschen. Anschließend gibt man für 2 Stunden 3 ml methanolischen Ammoniak zu, um die Acetylgruppe zu entfernen. Schließlich gibt man nach weiterem Waschen 4 ml 10%ige Trifluoressigsäure in Methylenchlorid während 90 Minuten zu, trennt das Harz ab und engt die Lösung ein. Der Rückstand wird mit wenig 1N Natronlauge aufgenommen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert.

Ausbeute: 45 mg (30 % der Theorie über alle Stufen),

R_f-Wert: 0,26 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₂H₁₈N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 370 (M⁺)

Analog werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(3-Amino-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Ausbeute: 24 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,44 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₂H₁₈N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 370 (M⁺)

(2) 3-Z-(1-Phenylamino-1-phenyl-methylen)-5-amido-2-indolinon

Ausbeute: 27 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,53 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₂H₁₇N₃O₂

Massenspektrum: m/z = 355 (M⁺)

(3) 3-Z-[1-(4-Acetylamino-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Ausbeute: 28 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₄H₂₀N₄O₃

Massenspektrum: m/z = 412 (M⁺)

(4) 3-Z-[1-(4-Acetyl-N-methyl-amino-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Ausbeute: 15 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,36 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₅H₂₂N₄O₃

Massenspektrum: m/z = 426 (M⁺)

(5) 3-Z-[1-(4-(2-Amino-ethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Ausbeute: 30 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,04 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₄H₂₂N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 398 (M⁺)

(6) 3-Z-[1-(4-Methoxy-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Ausbeute: 32 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,48 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₃H₁₉N₃O₃

Massenspektrum: m/z = 385 (M⁺)

(7) 3-Z-[1-(4-Biphenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Ausbeute: 22 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,51 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₈H₂₁N₃O₂

Massenspektrum: m/z = 431 (M⁺)

(8) 3-Z-[1-(3-Pyridylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Ausbeute: 35 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,41 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₁H₁₆N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 356 (M⁺)

(9) 3-Z-[1-(4-Dimethylamino-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-
5-amido-2-indolinon

Ausbeute: 19 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,49 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₄H₂₂N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 398 (M⁺)

(10) 3-Z-[1-(4-Morpholino-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-
5-amido-2-indolinon

Ausbeute: 42 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,48 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₆H₂₄N₄O₃

Massenspektrum: m/z = 440 (M⁺)

(11) 3-Z-[1-(4-tert. Butyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-
5-amido-2-indolinon

Ausbeute: 32 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,48 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₆H₂₅N₃O₂

Massenspektrum: m/z = 411 (M⁺)

(12) 3-Z-[1-(2-Amino-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-
2-indolinon

Ausbeute: 28 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,52 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₂H₁₈N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 370 (M⁺)

(13) 3-Z-[1-(4-Benzoyloxy-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-
2-indolinon

Ausbeute: 40 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,4 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₉H₂₃N₃O₃

Massenspektrum: m/z = 461 (M⁺)

(14) 3-Z-[1-(4-Brom-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Ausbeute: 35 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,46 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₂H₁₆BrN₃O₂

Massenspektrum: m/z = 433/435 (M⁺)

(15) 3-Z-[1-(4-Methoxycarbonyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Ausbeute: 34 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,36 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₄H₁₉N₃O₄

Massenspektrum: m/z = 413 (M⁺)

(16) 3-Z-[1-(3-Amido-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Ausbeute: 32 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,37 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₃H₁₈N₄O₃

Massenspektrum: m/z = 398 (M⁺)

(17) 3-Z-[1-(3-Methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Ausbeute: 12 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,5 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

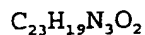
C₂₃H₁₉N₃O₂

Massenspektrum: m/z = 369 (M⁺)

(18) 3-Z-[1-(2-Methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Ausbeute: 21 % der Theorie,

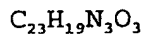
R_f-Wert: 0,5 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)



Massenspektrum: $m/z = 369$ (M^+)

(19) 3-Z-[1-(3-Methoxy-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

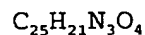
R_f -Wert: 0,49 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)



Massenspektrum: $m/z = 385$ (M^+)

(20) 3-Z-[1-(3-Ethoxycarbonyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

R_f -Wert: 0,48 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

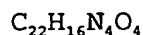


Massenspektrum: $m/z = 427$ (M^+)

(21) 3-Z-[1-(3-Nitro-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Ausbeute: 32 % der Theorie,

R_f -Wert: 0,56 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

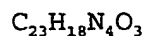


Massenspektrum: $m/z = 400$ (M^+)

(22) 3-Z-[1-(4-Amido-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Ausbeute: 26 % der Theorie,

R_f -Wert: 0,47 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

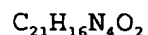


Massenspektrum: $m/z = 398$ (M^+)

(23) 3-Z-[1-(4-Pyridylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Ausbeute: 15 % der Theorie,

R_f -Wert: 0,42 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)



Massenspektrum: $m/z = 356$ (M^+)

(24) 3-Z-[1-(4-Methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Ausbeute: 45 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,54 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₃H₁₉N₃O₂

Massenspektrum: m/z = 369 (M⁺)

(25) 3-Z-[1-(4-Ethoxy-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Ausbeute: 40 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,51 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₄H₂₁N₃O₃

Massenspektrum: m/z = 399 (M⁺)

(26) 3-Z-[1-(3-Brom-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Ausbeute: 41 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,53 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₂H₁₆BrN₃O₂

Massenspektrum: m/z = 433/435 (M⁺)

(27) 3-Z-[1-(4-Chlor-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Ausbeute: 50 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,49 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₂H₁₆ClN₃O₂

Massenspektrum: m/z = 389/391 (M⁺)

(28) 3-Z-[1-(4-Isopropyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Ausbeute: 48 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,65 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₅H₂₃N₃O₂

Massenspektrum: m/z = 397 (M⁺)

(29) 3-Z-[1-(2-Fluorenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Ausbeute: 43 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,58 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₉H₂₁N₃O₂

Massenspektrum: m/z = 443 (M⁺)

(30) 3-Z-[1-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Ausbeute: 22 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,37 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₄H₂₁N₃O₃

Massenspektrum: m/z = 398 (M-H)

(31) 3-Z-[1-(4-(4-Imidazolyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Ausbeute: 23 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,5 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₅H₁₉N₅O₂

Massenspektrum: m/z = 421 (M⁺)

(32) 3-Z-[1-(4-Ethoxycarbonylmethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

C₂₆H₂₃N₃O₄

Massenspektrum: m/z = 442 (M+H)⁺

(33) 3-Z-[1-(4-Brom-3-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

C₂₃H₁₈BrN₃O₂

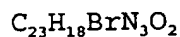
Massenspektrum: m/z = 447/449 (M⁺)

(34) 3-Z-[1-(4-Cyclohexyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

C₂₈H₂₇N₃O₂

Massenspektrum: m/z = 437 (M⁺)

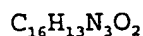
(35) 3-Z-[1-(4-Brom-2-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon



Massenspektrum: $m/z = 447/449$ (M^+)

(36) 3-Z-[1-Amino-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

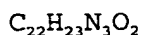
R_f -Wert: 0,3 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)



Massenspektrum: $m/z = 279$ (M^+)

(37) 3-Z-[1-Cyclohexylamino-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

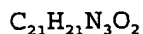
R_f -Wert: 0,55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)



Massenspektrum: $m/z = 361$ (M^+)

(38) 3-Z-[1-Cyclopentylamino-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

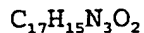
R_f -Wert: 0,53 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)



Massenspektrum: $m/z = 347$ (M^+)

(39) 3-Z-[1-Methylamino-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

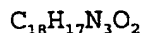
R_f -Wert: 0,5 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)



Massenspektrum: $m/z = 293$ (M^+)

(40) 3-Z-[1-Ethylamino-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

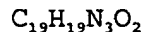
R_f -Wert: 0,52 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)



Massenspektrum: $m/z = 307$ (M^+)

(41) 3-Z-[1-Isopropylamino-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

R_f -Wert: 0,44 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)



Massenspektrum: $m/z = 321$ (M^+)

(42) 3-Z-[1-Dimethylamino-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

R_f-Wert: 0,39 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₁₈H₁₇N₃O₂

Massenspektrum: m/z = 307 (M⁺)

(43) 3-Z-[1-Cyclopropylamino-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

R_f-Wert: 0,47 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₁₉H₁₇N₃O₂

Massenspektrum: m/z = 319 (M⁺)

(44) 3-Z-[1-Cycloheptylamino-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

R_f-Wert: 0,58 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₃H₂₅N₃O₂

Massenspektrum: m/z = 375 (M⁺)

(45) 3-Z-[1-Cyclobutylamino-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

R_f-Wert: 0,49 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₀H₁₉N₃O₂

Massenspektrum: m/z = 333 (M⁺)

(46) 3-Z-[1-(4-Methylcyclohexylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

R_f-Wert: 0,67 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₃H₂₅N₃O₂

Massenspektrum: m/z = 375 (M⁺)

(47) 3-Z-[1-(1-(R,S)-Indanylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

R_f-Wert: 0,59 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₅H₂₁N₃O₂

Massenspektrum: m/z = 395 (M⁺)

(48) 3-Z-[1-(Methoxycarbonylmethylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

R_f-Wert: 0,46 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₁₉H₁₇N₃O₄

Massenspektrum: m/z = 351 (M⁺)

(49) 3-Z-[1-((2-Methoxycarbonyl-ethyl)-amino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

R_f-Wert: 0,45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₀H₁₉N₃O₄

Massenspektrum: m/z = 365 (M⁺)

(50) 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Ausbeute: 32 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,46 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₃H₂₀N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 384 (M⁺)

(51) 3-Z-[1-(4-Pyrrolidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat

Ausbeute: 60 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,07 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₇H₂₆N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 438 (M⁺)

(52) 3-Z-[1-(4-Morpholinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Ausbeute: 65 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,46 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₇H₂₆N₄O₃

Massenspektrum: m/z = 454 (M⁺)

(53) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat

Ausbeute: 60 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,08 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₈H₂₈N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 452 (M⁺)

(54) 3-Z-[1-(4-Hexamethyleniminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat

C₂₉H₃₀N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 466 (M⁺)

(55) 3-Z-[1-(4-(4-Hydroxy-piperidinomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

C₂₈H₂₈N₄O₃

Massenspektrum: m/z = 468 (M⁺)

(56) 3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperidinomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

C₂₉H₃₀N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 466 (M⁺)

(57) 3-Z-[1-(4-(4-Ethyl-piperidinomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

C₃₀H₃₂N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 480 (M⁺)

(58) 3-Z-[1-(4-(4-Isopropyl-piperidinomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

C₃₁H₃₄N₄O₂

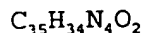
Massenspektrum: m/z = 494 (M⁺)

(59) 3-Z-[1-(4-(4-Phenyl-piperidinomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

C₃₄H₃₂N₄O₂

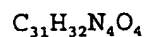
Massenspektrum: m/z = 528 (M⁺)

(60) 3-Z-[1-(4-(4-Benzyl-piperidinomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon



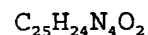
Massenspektrum: $m/z = 542$ (M^+)

(61) 3-Z-[1-(4-(4-Ethoxycarbonyl-piperidinomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon



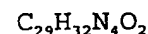
Massenspektrum: $m/z = 524$ (M^+)

(62) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon



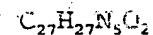
Massenspektrum: $m/z = 412$ (M^+)

(63) 3-Z-[1-(4-Dipropylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon



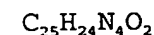
Massenspektrum: $m/z = 468$ (M^+)

(64) 3-Z-[1-(4-Piperazinylmethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon



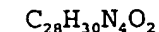
Massenspektrum: $m/z = 453$ (M^+)

(65) 3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon



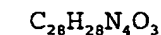
Massenspektrum: $m/z = 412$ (M^+)

(66) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon



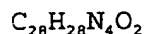
Massenspektrum: $m/z = 454$ (M^+)

(67) 3-Z-[1-(4-(2-Morpholino-ethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon



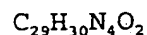
Massenspektrum: $m/z = 468$ (M^+)

(68) 3-Z-[1-(4-(2-Pyrrolidiny-ethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon



Massenspektrum: $m/z = 452$ (M^+)

(69) 3-Z-[1-(4-(2-Piperidiny-ethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

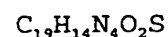


Massenspektrum: $m/z = 466$ (M^+)

(70) 3-Z-[1-(2-Thiazolylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Ausbeute: 30 % der Theorie,

R_f -Wert: 0,48 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

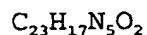


Massenspektrum: $m/z = 362$ (M^+)

(71) 3-Z-[1-(Benzimidazol-2-ylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Ausbeute: 29 % der Theorie,

R_f -Wert: 0,44 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

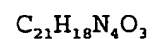


Massenspektrum: $m/z = 395$ (M^+)

(72) 3-Z-[1-(5-Methyl-isoxazol-3-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Ausbeute: 39 % der Theorie,

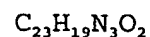
R_f -Wert: 0,43 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)



Massenspektrum: $m/z = 374$ (M^+)

(73) 3-Z-[1-Benzylamino-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

R_f -Wert: 0,63 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)



Massenspektrum: $m/z = 369$ (M^+)

(74) 3-Z-[1-(4-(1-Imidazolyl-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

R_f-Wert: 0,45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₆H₂₁N₅O₂

Massenspektrum: m/z = 436 (M+H)⁺

(75) 3-Z-[1-(4-((2-Diethylamino-ethyl)-aminocarbonyl)-phenyl-amino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat

Ausbeute: 27 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,05 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₉H₃₁N₅O₃

Massenspektrum: m/z = 497 (M⁺)

(76) 3-Z-[1-(4-Acetylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

R_f-Wert: 0,4 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₅H₂₂N₄O₃

Massenspektrum: m/z = 426 (M⁺)

(77) 3-Z-[1-(4-((2-Dimethylaminoethyl)-N-methansulfonyl-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

R_f-Wert: 0,1 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₇H₂₉N₅O₄S

Massenspektrum: m/z = 519 (M⁺)

(78) 3-Z-[1-(4-(N-(Ethoxycarbonylmethyl)-N-methansulfonyl-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

R_f-Wert: 0,57 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₇H₂₆N₄O₆

Massenspektrum: m/z = 534 (M⁺)

(79) 3-Z-[1-(4-(N-(Cyanomethyl)-N-methansulfonyl-amino)-phenyl-amino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

R_f-Wert: 0,49 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₅H₂₁N₅O₄S

Massenspektrum: m/z = 487 (M⁺)

(80) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methansulfonyl-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

R_f-Wert: 0,46 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₄H₂₂N₄O₄S

Massenspektrum: m/z = 462 (M⁺)

(81) 3-Z-[1-(4-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

C₂₇H₂₄N₄O₃

Massenspektrum: m/z = 452 (M⁺)

(82) 3-Z-[1-(4-(2-Oxo-piperidin-1-yl-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

C₂₈H₂₆N₄O₃

Massenspektrum: m/z = 466 (M⁺)

(83) 3-Z-[1-(4-(4-Cyclohexyl-piperidino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat

C₃₄H₃₈N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 534 (M⁺)

(84) 3-Z-[1-(4-(2,6-Dimethyl-piperidino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat

C₃₀H₃₂N₄O₂

Massenspektrum: m/z: 480 (M⁺)

(85) 3-Z-[1-(4-(4-Phenyl-4-hydroxy-piperidino-methyl)-phenyl-amino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat

C₃₄H₃₂N₄O₃

Massenspektrum: m/z = 545 (M⁺)

R_f-Wert: 0,66 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

(86) 3-Z-[1-(4-(2-Methoxycarbonyl-pyrrolidino-methyl)-phenyl-amino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat

C₂₉H₂₈N₄O₄

Massenspektrum: m/z = 497 (M+H)⁺

R_f-Wert: 0,65 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

(87) 3-Z-[1-(4-(1-Oxo-thiomorpholin-4-ylmethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat

$C_{27}H_{26}N_4O_3S$

Massenspektrum: $m/z = 487 (M+H)^+$

R_f -Wert: 0,68 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

(88) 3-Z-[1-(4-(3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-ylmethyl)-phenyl-amino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat

$C_{28}H_{26}N_4O_2$

Massenspektrum: $m/z = 451 (M+H)^+$

(89) 3-Z-[1-(4-(2,5-Dihydro-pyrrol-1-ylmethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat

$C_{27}H_{24}N_4O_2$

Massenspektrum: $m/z = 437 (M+H)^+$

R_f -Wert: 0,49 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

(90) 3-Z-[1-(4-(Thiomorpholin-4-ylmethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat

$C_{27}H_{26}N_4O_2S$

Massenspektrum: $m/z = 471 (M+H)^+$

R_f -Wert: 0,78 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

(91) 3-Z-[1-(4-(6,7-Dimethoxy-tetrahydroisochinolin-2-ylmethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat

$C_{34}H_{32}N_4O_4$

Massenspektrum: $m/z = 561 (M+H)^+$

R_f -Wert: 0,8 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

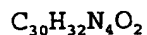
(92) 3-Z-[1-(4-(4-Phenyl-piperazin-1-ylmethyl))-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat

$C_{33}H_{31}N_5O_2$

Massenspektrum: $m/z = 530 (M+H)^+$

R_f -Wert: 0,78 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

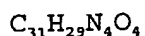
(93) 3-Z-[1-(4-(3,5-Dimethyl-piperidino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat



Massenspektrum: $m/z = 480$ (M^+)

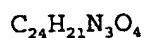
R_f -Wert: 0,54 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

(94) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-benzyl-amino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat



Massenspektrum: $m/z = 488$ (M^+)

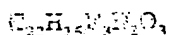
(95) 3-Z-[1-(3,4-Dimethoxy-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon



Massenspektrum: $m/z = 415$ (M^+)

R_f -Wert: 0,5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

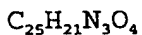
(96) 3-Z-[1-(4-Trifluormethoxy-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon



Massenspektrum: $m/z = 439$ (M^+)

R_f -Wert: 0,5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

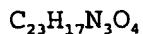
(97) 3-Z-[1-(3-Ethoxycarbonyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon



Massenspektrum: $m/z = 427$ (M^+)

R_f -Wert: 0,52 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(98) 3-Z-[1-(3-Carboxy-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon



Massenspektrum: $m/z = 399$ (M^+)

R_f -Wert: 0,14 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(99) 3-Z-[1-(3-Diethylcarbamoyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

$C_{27}H_{26}N_4O_3$

Massenspektrum: $m/z = 454$ (M^+)

R_f -Wert: 0,48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(100) 3-Z-[1-(3-Ethylcarbamoyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

$C_{25}H_{22}N_4O_3$

Massenspektrum: $m/z = 426$ (M^+)

R_f -Wert: 0,42 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(101) 3-Z-[1-(3-Trifluormethoxy-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

$C_{23}H_{16}F_3N_3O_3$

Massenspektrum: $m/z = 439$ (M^+)

R_f -Wert: 0,5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(102) 3-Z-[1-(3-Ethoxy-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

$C_{24}H_{21}N_3O_3$

Massenspektrum: $m/z = 399$ (M^+)

R_f -Wert: 0,49 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(103) 3-Z-[1-(4-Methoxymethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

$C_{24}H_{21}N_3O_3$

Massenspektrum: $m/z = 399$ (M^+)

R_f -Wert: 0,4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

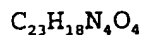
(104) 3-Z-[1-(4-Ethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

$C_{24}H_{21}N_3O_2$

Massenspektrum: $m/z = 383$ (M^+)

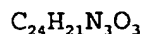
R_f -Wert: 0,52 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

(105) 3-Z-[1-(4-Methyl-3-nitro-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon



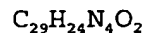
Massenspektrum: $m/z = 414$ (M^+)

(106) 3-Z-[1-(4-Methyl-3-methoxy-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon



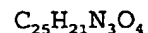
Massenspektrum: $m/z = 399$ (M^+)

(107) 3-Z-[1-(4-(4-Aminophenyl-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat



Massenspektrum: $m/z = 460$ (M^+)

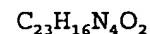
(108) 3-Z-[1-(4-Methoxycarbonyl-3-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon



Massenspektrum: $m/z = 427$ (M^+)

R_f -Wert: 0,56 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

(109) 3-Z-[1-(4-Aminophenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

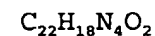


Massenspektrum: $m/z = 380$ (M^+)

R_f -Wert: 0,65 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(110) 3-Z-[1-(5-Methyl-pyridin-2-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

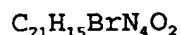
R_f -Wert: 0,6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)



Massenspektrum: $m/z = 370$ (M^+)

(111) 3-Z-[1-(5-Brom-pyridin-2-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

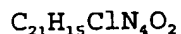
R_f -Wert: 0,65 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)



Massenspektrum: $m/z = 434/436$ (M^+)

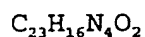
(112) 3-Z-[1-(2-Chlor-pyridin-5-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

R_f -Wert: 0,49 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)



Massenspektrum: $m/z = 390/392$ (M^+)

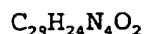
(113) 3-Z-[1-(3-Cyanophenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon



Massenspektrum: $m/z = 380$ (M^+)

R_f -Wert: 0,57 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

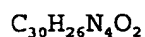
(114) 3-Z-[1-(4-(N-Phenyl-amino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon



Massenspektrum: $m/z = 460$ (M^+)

R_f -Wert: 0,74 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

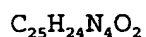
(115) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-phenyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon



Massenspektrum: $m/z = 474$ (M^+)

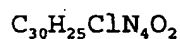
R_f -Wert: 0,75 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(116) 3-Z-[1-(4-(N-Ethyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat



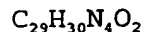
Massenspektrum: $m/z = 412$ (M^+)

(117) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Chlorphenyl-methyl)-aminomethyl)-phenyl-amino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat



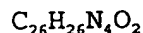
Massenspektrum: $m/z = 508/510$ (M^+)

(118) 3-Z-[1-(4-(N-Cyclohexyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat



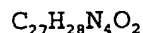
Massenspektrum: $m/z = 466$ (M^+)

(119) 3-Z-[1-(4-(N-Isopropyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat



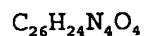
Massenspektrum: $m/z = 426$ (M^+)

(120) 3-Z-[1-(4-(N-Butyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat



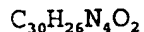
Massenspektrum: $m/z = 440$ (M^+)

(121) 3-Z-[1-(4-(N-Methoxycarbonyl-methylamino-methyl)-phenyl-amino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat



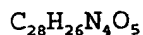
Massenspektrum: $m/z = 456$ (M^+)

(122) 3-Z-[1-(4-(N-(Phenyl-methyl)-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat



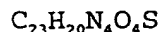
Massenspektrum: $m/z = 464$ (M^+)

(123) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-ethoxycarbonylmethyl-amino)-phenyl-amino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon



Massenspektrum: $m/z = 498$ (M^+)

(124) 3-Z-[1-(4-Methyl-3-sulfamoyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon



Massenspektrum: $m/z = 448$ (M^+)

(125) 3-Z-[1-(4-(N-Methansulfonyl-N-(methylcarbamoylmethyl)-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

$C_{26}H_{25}N_5O_5S$

Massenspektrum: $m/z = 519$ (M^+)

(126) 3-Z-[1-(4-(N-Methansulfonyl-N-(piperidin-carbonyl-methyl)amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

$C_{30}H_{31}N_5O_5S$

Massenspektrum: $m/z = 573$ (M^+)

(127) 3-Z-[1-(4-Carboxy-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

$C_{23}H_{17}N_3O_4$

Massenspektrum: $m/z = 398$ ($M-H^+$)

(128) 3-Z-[1-(4-Carboxy-3-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

$C_{24}H_{19}N_3O_4$

Massenspektrum: $m/z = 412$ ($M-H^+$)

(129) 3-Z-[1-(4-(3-Diethylamino-propoxy)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat

$C_{29}H_{32}N_4O_3$

Massenspektrum: $m/z = 484$ (M^+)

(130) 3-Z-[1-(4-(2-Piperidino-ethoxy)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat

$C_{29}H_{30}N_4O_3$

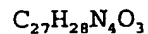
Massenspektrum: $m/z = 483$ ($M+H$)⁺

(131) 3-Z-[1-(4-(3-Piperidino-propoxy)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat

$C_{30}H_{32}N_4O_3$

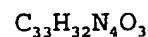
Massenspektrum: $m/z = 496$ (M^+)

(132) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propoxy)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat



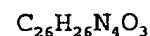
Massenspektrum: $m/z = 457 \text{ (M+H)}^+$

(133) 3-Z-[1-(4-(3-N-Methyl-N-benzylamino-propoxy)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat



Massenspektrum: $m/z = 533 \text{ (M+H)}^+$

(134) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat



Massenspektrum: $m/z = 443 \text{ (M+H)}^+$

(135) 3-Z-[1-(4-(N-Ethyl-N-benzyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

(136) 3-Z-[1-(4-(N-Propyl-N-benzyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

(137) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-(4-chlorphenyl-methyl)-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

(138) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-(4-bromphenyl-methyl)-amino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

(139) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-(3-chlorphenyl-methyl)-amino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

(140) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-(3,4-dimethoxyphenyl-methyl)-amino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

(141) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-(4-methoxyphenyl-methyl)-amino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

(142) 3-Z-[1-(4-(N-Trifluorethyl-N-(phenyl-methyl)-amino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

(143) 3-Z-[1-(4-(N-Trifluorethyl-N-(4-chlorphenyl-methyl)-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Beispiel 5

3-Z-[1-(4-(4-Acetyl-piperazinylmethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

25 mg 3-Z-[1-(4-(Piperazinylmethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon und 0,02 g Triethylamin werden in 10 ml Methylenchlorid gelöst und mit 5 mg Acetylchlorid versetzt und die Lösung 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Wasser gewaschen und dann die organische Phase einrotiert.

Ausbeute: 15 mg g (68 % der Theorie),

$C_{29}H_{29}N_5O_3$

Massenspektrum: $m/z = 495$ (M^+)

Analog wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(4-(4-Benzoyl-piperazinylmethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Piperazinyl-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon und Benzoylchlorid.

Ausbeute: 91 % der Theorie,

$C_{34}H_{31}N_5O_3$

Massenspektrum: $m/z = 557$ (M^+)

Beispiel 6

3-Z-[1-(4-Diethylcarbamoyle-phenylamino-1-phenyl-methylen)-5-amido-2-indolinon

7 g Harz aus Stufe IV werden analog Beispiel 4 mit 4-Aminobenzoessäureethylester umgesetzt. Das feuchte beladene Harz wird in 30 ml Dioxan und 30 ml Methanol suspendiert und mit 25 ml

1 N Natronlauge 40 Stunden gerührt. Anschließend wird mit verdünnter Salzsäure neutralisiert und mit Methylenchlorid, Methanol und Dimethylformamid gewaschen. Anschließend werden 300 mg des Harzes in 3 ml Dimethylformamid suspendiert, mit 0,2 ml Diethylamin, 0,5 g O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluorborat und 0,8 ml Ethyldiisopropylamin 60 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Schließlich spaltet man das Produkt wie in Beispiel 4 beschrieben vom Harz.

Ausbeute: 29 mg,

R_f-Wert: 0,46 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₇H₂₆N₄O₃

Massenspektrum: m/z = 454 (M⁺)

Analog werden hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(4-(Piperidinocarbonyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

R_f-Wert: 0,43 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₈H₂₆N₄O₃

Massenspektrum: m/z = 466 (M⁺)

(2) 3-Z-[1-(4-(4-Methylpiperazinocarbonyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat

R_f-Wert: 0,84 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

C₂₈H₂₇N₅O₃

Massenspektrum: m/z = 481 (M⁺)

(3) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat

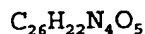
R_f-Wert: 0,25 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₈H₂₉N₅O₃

Massenspektrum: m/z = 484 (M+H)⁺

(4) 3-Z-[1-(4-(N-Methoxycarbonylmethyl-carbamoyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

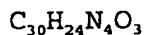
R_f-Wert: 0,4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)



Massenspektrum: $m/z = 470$ (M^+)

(5) 3-Z-[1-(4-Benzylcarbamoyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

R_f -Wert: 0,48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)



Massenspektrum: $m/z = 488$ (M^+)

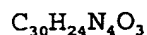
Beispiel 7

3-Z-[1-(4-(N-Methyl-benzoylamino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

4,5 g Harz aus Stufe IV werden analog Beispiel 4 mit 3,4 g 4-(9H-Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)-methyl-amino)-anilin in Dimethylformamid umgesetzt. Anschließend wird die 9H-Fluorenschutzgruppe mit 4 ml 30%igem Piperidin in Dimethylformamid abgespalten und das Harz mehrfach gewaschen. Anschließend werden 400 mg des Harzes in 4 ml Dimethylformamid und 0,3 ml Triethylamin suspendiert und mit 0,3 ml Benzoylchlorid eine Stunde bei Raumtemperatur umgesetzt. Schließlich spaltet man das Produkt wie in Beispiel 4 beschrieben vom Harz.

Ausbeute: 33 mg.

R_f -Wert: 0,45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

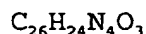


Massenspektrum: $m/z = 488$ (M^+)

Analog werden hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-propionylamino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

R_f -Wert: 0,42 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)



Massenspektrum: $m/z = 440$ (M^+)

(2) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-butylamino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

R_f-Wert: 0,44 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₇H₂₆N₄O₃

Massenspektrum: m/z = 453 (M-H⁺)

(3) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-ethylsulfonylamino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

R_f-Wert: 0,42 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₅H₂₄N₄O₄S

Massenspektrum: m/z = 475 (M-H⁺)

(4) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-propylsulfonylamino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

R_f-Wert: 0,44 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₅H₂₆N₄O₄S

Massenspektrum: m/z = 491 (M+H)⁺

(5) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-phenylsulfonylamino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

R_f-Wert: 0,44 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₂₉H₂₄N₄O₄S

Massenspektrum: m/z = 524 (M⁺)

Beispiel 8

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	75,0 mg
Mannitol	50,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 10,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 9

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	35,0 mg
Mannitol	100,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 2,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 10

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Milchzucker	98,0 mg
(3) Maisstärke	50,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	215,0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zuge-mischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.
Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

Beispiel 11

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Milchzucker	136,0 mg
(3) Maisstärke	80,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	600,0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zuge-mischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.
Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

Beispiel 12

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	50,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	160,0 mg

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

Beispiel 13

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	30,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	430,0 mg

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Gr6Be 0 abgefüllt.

Beispiel 14

Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

1 Zäpfchen enthält:

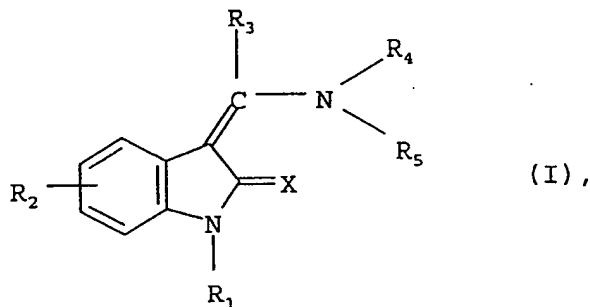
Wirkstoff	100,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460,0 mg
Polyethylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
	2 000,0 mg

Herstellung:

Das Polyethylenglykol wird zusammen mit Polyethylensorbitanmonostearat geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

Patentansprüche

1. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel



in der

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl- oder C₂₋₄-Alkanoylgruppe,

R₂ eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl- oder Aminocarbonylgruppe, in der der Aminoteil durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R₃ eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Cyano-, Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₂₋₄-Alkanoyl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₂₋₄-Alkanoyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- oder N-(C₂₋₄-Alkanoyl)-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkylgruppen substituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

R₅ ein Wasserstoffatom,

eine gegebenenfalls durch eine Phenyl-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte C₁₋₅-Alkylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte C₃₋₇-Cycloalkylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Indanylgruppe,

eine 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom oder zwei Stickstoffatome enthält oder eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die 1 bis 3 Stickstoffatome enthält, wobei über zwei benachbarte Kohlenstoffatome oder über ein Kohlenstoffatom und eine benachbarte Iminogruppe der vorstehend erwähnten 5- und 6-gliedrigen Heteroarylgruppen zusätzlich eine 1,3-Butadienylbrücke angefügt sein kann und das Kohlenstoffgerüst der vorstehend erwähnten mono- und bicyclischen Ringe durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₅-Alkyl- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine über ein Kohlenstoffatom verknüpfte Pyrrolidinyl- oder Piperidinylgruppe, die jeweils am Stickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₅-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyanogruppen disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine Phenyl-, Pyridyl-, Pyrimidyl- oder Thienylgruppe, die jeweils

durch eine Trifluormethoxygruppe, durch ein ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome,

durch eine C₁₋₃-Alkoxygruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe substituiert sein kann,

durch eine Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkylgruppe, die im Phenylkern durch eine Trifluormethylgruppe, durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₅-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ab Position 2 ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

durch eine C₁₋₅-Alkyl-, Phenyl-, Imidazoly-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkoxy-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, Piperazinocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinocarbonyl-, Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, C₂₋₄-Alkanoylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino-, Benzoylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-benzoylamino-aminogruppe,

durch eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino-aminogruppe, die im Alkylteil zusätzlich durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert ist,

durch eine C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-carbonylgruppe, in denen ein Alkylteil zusätzlich durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist, oder

durch eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylsulfonylamino-Gruppe, in denen der Alkylteil zusätzlich durch eine Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Amino-carbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocar-bonyl-, Piperidinocarbonyl- oder 2-[Di-(C₁₋₃-Alkylamino)]-ethylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann, substituiert sind,

eine durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Phenyl- oder Thienylgruppe, in der der Alkylteil durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Amino-, C₁₋₅-Alkylamino-, Di-(C₁₋₅-Alkyl)-amino-, C₂₋₄-Alkanoylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino-, Pyrrolidino-, Dehydro-pyrrolidino-, Piperidino-, Dehydropiperidino-, 3-Hydroxypiperidino-, 4-Hydroxypiperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, Piperazino-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, 4-Phenyl-piperazino-, 4-(C₂₋₄-Alkanoyl)-piperazino-, 4-Benzoyl-piperazino- oder Imidazolylgruppe substituiert ist,

wobei die vorstehend erwähnten gesättigten Cycloalkylenimino-ringe, C₁₋₅-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₅-Alkyl)-aminogruppen zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₅-Alkylgruppen, durch eine C₃₋₇-Cycloalkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe, durch eine im Phenylkern gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₃-Alkyl- oder Cyanogruppen mono- oder di-substituierte Phenyl-C₁₋₃-alkyl- oder Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, substituiert sein können

oder eine zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe in den vorstehend erwähnten Cycloalkyleniminoringe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, und die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenylgruppen zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein können, oder

an einen der vorstehend erwähnten unsubstituierten Cycloalkyleniminoringe über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkoxygruppen substituierter Phenylring ankondensiert sein kann,

wobei die bei der Definition der vorstehend erwähnten Resten erwähnten Carboxygruppen zusätzlich durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ersetzt sein und

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Resten erwähnten Amino- und Iminogruppen zusätzlich durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können, bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

2. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R_1 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkoxy-carbonylgruppe,

R_2 eine Carboxy-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- oder Aminocarbonylgruppe, in der der Aminoteil durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R₃ eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Cyano- oder Aminomethylgruppe substituierte Phenylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe und

R₅ ein Wasserstoffatom,

eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte C₁₋₅-Alkylgruppe oder eine Benzylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte C₃₋₇-Cycloalkylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Indanyl-, Pyridyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl- oder Imidazolylgruppe, an die jeweils zusätzlich über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxycarbonyl-, Nitro- oder Aminosulfonylgruppe substituierte Methylphenylgruppe oder eine Dimethoxyphenylgruppe,

eine über ein Kohlenstoffatom verknüpfte Pyrrolidiny- oder Piperidinygruppe, die jeweils am Stickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sind,

eine Phenylgruppe, die

durch eine Trifluormethoxygruppe, durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

durch eine C₁₋₃-Alkoxygruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Phenyl-

C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe substituiert sein kann,

durch eine Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkylgruppe, die im Phenylkern durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch eine C₁₋₅-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Trifluormethylgruppe und zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ab Position 2 ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

durch eine C₁₋₅-Alkyl-, Phenyl-, Imidazolyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkoxy-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, Piperazinocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinocarbonyl-, Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, C₂₋₄-Alkanoylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino-, Benzoylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-benzoylamino-Gruppe,

durch eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino-Gruppe, die im Alkylteil zusätzlich durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe substituiert ist,

durch eine C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe, in denen ein Alkylteil zusätzlich durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist, oder

durch eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylsulfonamino-Gruppe, in denen der Alkylteil zusätzlich durch eine Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Piperidinocarbonyl- oder 2-[Di-(C₁₋₃-Alkylamino)]-

ethylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann, substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Phenylgruppe, in der der Alkylteil durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Amino-, C₁₋₅-Alkylamino-, Di-(C₁₋₅-Alkyl)-amino-, C₂₋₄-Alkanoylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino-, Pyrrolidino-, Dehydropyrrolidino-, Piperidino-, Dehydropiperidino-, 3-Hydroxypiperidino-, 4-Hydroxypiperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, Piperazino-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, 4-Phenyl-piperazino-, 4-(C₂₋₄-Alkanoyl)-piperazino-, 4-Benzoyl-piperazino- oder Imidazolylgruppe substituiert ist,

wobei die vorstehend erwähnten gesättigten Cycloalkyleniminoringe, C₁₋₅-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₅-Alkyl)-aminogruppen zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₅-Alkylgruppen, durch eine C₃₋₇-Cycloalkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe, durch eine im Phenylkern gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₃-Alkyl- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituierte Phenyl-C₁₋₃-alkyl- oder Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, substituiert sein können

oder eine zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe in den vorstehend erwähnten Cycloalkyleniminoringe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, und die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenylgruppen zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein können, oder

an einen der vorstehend erwähnten unsubstituierten Cycloalkyleniminoringe über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkoxygruppen substituierter Phenylring ankondensiert sein kann,

bedeuten, deren Isomere und deren Salze.

3. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R₁ ein Wasserstoffatom,

R₂ eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl- oder Aminocarbonylgruppe, in der der Aminoteil durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R₃ eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Phenylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe und

R₅ ein Wasserstoffatom,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, eine Benzylgruppe oder eine durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Methyl- oder Ethylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte C₃₋₇-Cycloalkylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Indanyl-, Pyridyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl- oder Imidazolylgruppe, an die jeweils zusätzlich über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxycarbonyl-, Nitro-

oder Aminosulfonylgruppe substituierte Methylphenylgruppe oder eine Dimethoxyphenylgruppe,

eine 3-Pyrrolidiny- oder 4-Piperidinygruppe, die jeweils am Stickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sind,

eine Phenylgruppe, die

durch eine Trifluormethoxy-, Benzyloxy-, Cyano- oder Nitrogruppe, durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

durch eine C₁₋₃-Alkoxygruppe, wobei die Ethoxy- und n-Propoxygruppe jeweils endständig durch eine Dimethylamino-, Diethylamino-, N-Ethyl-methylamino-, N-Benzyl-methylamino- oder Piperidinogruppe substituiert sein kann,

durch eine Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkylgruppe, die im Phenylkern durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethylgruppe und zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine C₁₋₅-Alkyl- oder 2,2,2-Trifluorethylgruppe substituiert sein kann,

durch eine C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl-, Imidazolyl-, Cyclohexyl-, Methoxymethyl-, Carboxymethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-methyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, Piperazinocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinocarbonyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, C₂₋₄-Alkanoylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino-, Benzoylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-benzoylaminogruppe,

durch eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylaminogruppe, die im Alkylteil zusätzlich durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert ist,

durch eine C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-carbonylgruppe, in denen ein Alkylteil zusätzlich durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist, oder

durch eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylsulfonylamino-Gruppe, in denen der Alkylteil zusätzlich durch eine Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Amino-carbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-carbonyl-, Piperidinocarbonyl- oder 2-[Di-(C₁₋₃-Alkylamino)]-ethylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann, substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Phenylgruppe, in der die Alkylgruppe durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Amino-, C₁₋₅-Alkylamino-, Di-(C₁₋₅-Alkyl)-amino-, C₂₋₄-Alkanoylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino-, Pyrrolidino-, Dehydro-pyrrolidino-, Piperidino-, Dehydropiperidino-, 4-Hydroxypiperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, Piperazino-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, 4-Phenyl-piperazino-, 4-(C₂₋₄-Alkanoyl)-piperazino-, 4-Benzoyl-piperazino- oder Imidazolylgruppe substituiert ist,

wobei die vorstehend erwähnten gesättigten Cycloalkylenimino-ringe zusätzlich durch eine Phenylgruppe oder durch eine oder zwei Methylgruppen,

die vorstehend erwähnten C₁₋₅-Alkylamino- und Di-(C₁₋₅-Alkyl)-aminogruppen zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen, durch eine Cyclohexyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe, durch eine im Phenylkern gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine Methyl- oder Cyanogruppe substituierte Phenyl-C₁₋₃-alkyl- oder Phenylgruppe substituiert sein kann,

oder eine zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe in den vorstehend erwähnten Cycloalkyleniminoringe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, und die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenylgruppen zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein können, oder

an einen der vorstehend erwähnten unsubstituierten Cycloalkyleniminoringe über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkoxygruppen substituierter Phenylring ankondensiert sein kann,

bedeuten, deren Isomere und deren Salze.

4. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R_1 ein Wasserstoffatom,

R_2 eine Carboxy- oder Aminocarbonylgruppe, in der der Aminoteil durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R_3 eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Phenylgruppe,

R_4 ein Wasserstoffatom und

R_5 ein Wasserstoffatom,

eine 3-Pyrrolidinyl- oder 4-Piperidinylgruppe, die jeweils am Stickstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sind,

eine Phenylgruppe, die

durch eine C₁₋₃-Alkoxygruppe, wobei die Ethoxy- und n-Propoxygruppe jeweils endständig durch eine Dimethylamino-, Diethylamino-, N-Ethyl-methylamino-, N-Benzyl-methylamino- oder Piperidinogruppe substituiert sein kann,

durch eine Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkylgruppe, die im Phenylkern durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethylgruppe und zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine C₁₋₅-Alkyl- oder 2,2,2-Trifluorethylgruppe substituiert sein kann, substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Phenylgruppe, in der die Alkylgruppe durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Amino-, C₁₋₅-Alkylamino-, Di-(C₁₋₅-Alkyl)-amino-, C₂₋₄-Alkanoylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino-, Pyrrolidino-, Dehydropyrrolidino-, Piperidino-, Dehydropiperidino-, 4-Hydroxypiperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, Piperazino-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, 4-Phenyl-piperazino-, 4-(C₂₋₄-Alkanoyl)-piperazino-, 4-Benzoyl-piperazino- oder Imidazolylgruppe substituiert ist,

wobei die vorstehend erwähnten gesättigten Cycloalkyleniminoringe zusätzlich durch eine Phenylgruppe oder durch eine oder zwei Methylgruppen,

die vorstehend erwähnten C₁₋₅-Alkylamino- und Di-(C₁₋₅-Alkyl)-aminogruppen zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen, durch eine Cyclohexyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe, durch eine im Phenylkern gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine Methyl- oder Cyanogruppe substituierte Phenyl-C₁₋₃-alkyl- oder Phenylgruppe substituiert sein kann,

oder eine zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe in den vorstehend erwähnten Cycloalkyleniminoringe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, und die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenylgruppen zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di- (C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein können, oder

an einen der vorstehend erwähnten unsubstituierten Cycloalkyleniminoringe über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkoxygruppen substituierter Phenylring ankondensiert sein kann,

bedeuten, deren Isomere und deren Salze.

5. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, in denen

der Rest R_2 in 5-Stellung steht.

6. Folgende substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

- (a) 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,
- (b) 3-Z-[1-Phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,
- (c) 3-Z-[1-(4-Brom-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,
- (d) 3-Z-[1-(4-Dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,
- (e) 3-Z-[1-(4-Pyrrolidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,

(f) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,

(g) 3-Z-[1-(4-Hexamethyleniminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,

(h) 3-Z-[1-(4-(4-Benzyl-piperidino)-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,

(i) 3-Z-[1-(4-(N-Butyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,

(j) 3-Z-[1-(4-(N-(Phenyl-methyl)-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,

(k) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-benzyl-amino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,

(l) 3-Z-[1-(4-Piperidino-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-dimethylcarbamoyl-2-indolinon,

(m) 3-Z-[1-(4-Piperidino-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-diethylcarbamoyl-2-indolinon,

(n) 3-Z-[1-(4-(3-Diethylamino-propoxy)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

und deren Salze.

7. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6.

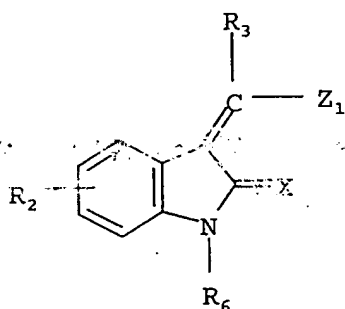
8. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein Salz gemäß Anspruch 7 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

9. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein Salz gemäß Anspruch 7 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Behandlung von exzessiven oder anomalen Zellproliferationen geeignet ist.

10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein Salz gemäß Anspruch 7 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß

a. eine Verbindung der allgemeinen Formel



(II),

in der

X, R₂ und R₃ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind,

R₆ ein Wasserstoffatom, eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder eine Bindung an eine Festphase und

Z₁ ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aralkoxygruppe bedeuten,

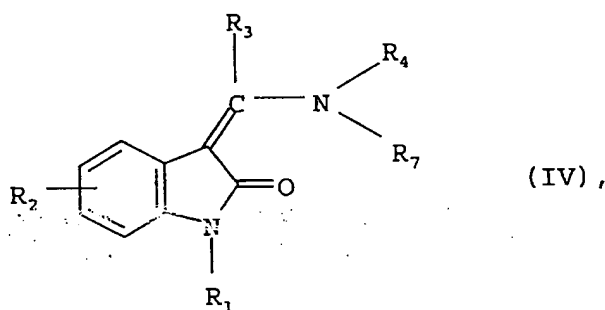
mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R_4 und R_5 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind, umgesetzt und erforderlichenfalls anschließend ein verwendeter Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder eine so erhaltene Verbindung von einer Festphase abgespalten wird oder

b. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Aminomethylgruppe enthält und X ein Sauerstoffatom darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_1 bis R_4 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind und

R_7 mit der Maßgabe die für R_5 in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Bedeutungen aufweist, daß R_5 eine Cyanogruppe enthält, reduziert wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxycarbonylgruppe enthält, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylamino- oder Dialkylaminoverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, mittels Acylierung in eine entsprechende Acylverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, mittels Veresterung oder Amidierung in eine entsprechende Ester- oder Aminocarbonylverbindung übergeführt wird oder

erforderlichenfalls ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int tional Application No

PCT/EP 99/02436

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D209/34 A61K31/40 C07D401/12 C07D403/12 C07D413/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 40116 A (SUGEN, INC.) 19 December 1996 (1996-12-19) claims	1,8,9
A	WO 96 22976 A (PHARMACIA S.P.A.) 1 August 1996 (1996-08-01) claims	1,8,9

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 August 1999

Date of mailing of the international search report

09/09/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/02436

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9640116 A	19-12-1996	US 5880141 A	09-03-1999
		AU 706597 B	17-06-1999
		AU 6044196 A	30-12-1996
		BR 9606410 A	30-12-1997
		CA 2192797 A	19-12-1996
		EP 0769947 A	02-05-1997
		EP 0934931 A	11-08-1999
		HU 9701694 A	28-06-1999
		JP 10504323 T	28-04-1998
		NO 965377 A	12-02-1997
		NZ 310109 A	28-01-1999
		US 5792783 A	11-08-1998
		US 5883116 A	16-03-1999
		US 5834504 A	10-11-1998
		US 5886020 A	23-03-1999
		US 5883113 A	16-03-1999
WO 9622976 A	01-08-1996	AU 697673 B	15-10-1998
		AU 4436396 A	14-08-1996
		CA 2186508 A	01-08-1996
		EP 0752985 A	15-01-1997
		JP 9510993 T	04-11-1997
		US 5840745 A	24-11-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02436

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D209/34 A61K31/40 C07D401/12 C07D403/12 C07D413/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 96 40116 A (SUGEN, INC.) 19. Dezember 1996 (1996-12-19) Ansprüche	1,8,9
A	WO 96 22976 A (PHARMACIA S.P.A.) 1. August 1996 (1996-08-01) Ansprüche	1,8,9

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

27. August 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

09/09/1999

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Van Bijlen, H

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02436

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9640116 A	19-12-1996	US 5880141 A	09-03-1999
		AU 706597 B	17-06-1999
		AU 6044196 A	30-12-1996
		BR 9606410 A	30-12-1997
		CA 2192797 A	19-12-1996
		EP 0769947 A	02-05-1997
		EP 0934931 A	11-08-1999
		HU 9701694 A	28-06-1999
		JP 10504323 T	28-04-1998
		NO 965377 A	12-02-1997
		NZ 310109 A	28-01-1999
		US 5792783 A	11-08-1998
		US 5883116 A	16-03-1999
		US 5834504 A	10-11-1998
		US 5886020 A	23-03-1999
		US 5883113 A	16-03-1999
WO 9622976 A	01-08-1996	AU 697673 B	15-10-1998
		AU 4436396 A	14-08-1996
		CA 2186508 A	01-08-1996
		EP 0752985 A	15-01-1997
		JP 9510993 T	04-11-1997
		US 5840745 A	24-11-1998